



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2011/2012

Carolina da Costa Ponte

Obesidade em idade pediátrica e resistência à insulina:
causas e consequências

março, 2012

FMUP

Carolina da Costa Ponte
Obesidade em idade pediátrica e resistência à insulina:
causas e consequências

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Pediatria

Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Professora Doutora Carla Rêgo

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Saúde Infantil

Março, 2012

FMUP

Eu, Carolina da Costa Ponte, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801228, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 19/03/2018

Assinatura: Carolina da Costa Ponte

Nome: Carolina da Costa Ponte

Endereço electrónico: carol__ponte@hotmail.com **Telefone ou Telemóvel:** 912107689

Número do Bilhete de Identidade: 13210843

Título da Monografia:

Obesidade em idade pediátrica e resistência à insulina: causas e consequências

Orientador:

Professora Doutora Carla Maria Barreto da Silva de Sousa Rêgo

Ano de conclusão: 2012

Designação da área do projecto: Pediatria

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 15 / 03/2012

Assinatura: Carolina da Costa Ponte

**OBESIDADE EM IDADE PEDIÁTRICA E RESISTÊNCIA À INSULINA:
CAUSAS E CONSEQUÊNCIAS**

*PEDIATRIC OBESITY AND INSULIN RESISTANCE:
CAUSES AND CONSEQUENCES*

Carolina da Costa Ponte* Carla Maria Barreto da Silva de Sousa Rêgo**

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

*Aluna do 6ºano do Mestrado Integrado em Medicina

** Professora Doutorada da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Autor correspondente: Carolina da Costa Ponte

E-mail: carol__ponte@hotmail.com

AGRADECIMENTOS

À Professora Doutora Carla Rêgo, por todo o incentivo e pela disponibilidade na orientação da presente tese. Muito grata.

Aos meus pais, pela compreensão e estímulo incessantes e pelo amparo e ternura com que me acarinharam.

RESUMO

Introdução e objetivos: A prevalência e magnitude da obesidade em idade pediátrica estão a aumentar dramaticamente. Este fato é preocupante, uma vez que a obesidade resulta, a curto e a longo prazo, em repercussões psicossociais, neurocognitivas, metabólicas e cardiovasculares. A resistência à insulina (RI) é a alteração mais comum e está associada ao desenvolvimento de *impaired glucose tolerance* (IGT) e à diabetes mellitus tipo 2 (DM2), sendo também um componente fundamental do síndrome metabólico e da NAFLD/NASH. Pretende-se com este trabalho, analisar os fatores causais e as consequências da RI em contexto de obesidade em idade pediátrica.

Material e métodos: Realizou-se uma pesquisa bibliográfica na base de dados da *Pubmed* com as seguintes palavras-chave “*insulin resistance*”, “*obesity*”, “*type 2 diabetes mellitus*”, “*metabolic syndrome*”, “*children*” e “*adolescents*” para artigos publicados até 31/12/2011.

Resultados: A obesidade representa o principal fator de risco para o desenvolvimento de RI durante a infância e adolescência. O tecido adiposo parece desempenhar um papel chave na patogénese da RI através de vários metabolitos, hormonas e adipocitocinas, tais como ácidos gordos não esterificados, adiponectina, TNF- α , IL-6, resistina, leptina e RBP4. A RI está estritamente relacionada com o desenvolvimento de síndrome metabólico, DM2, esteatose hepática e síndrome do ovário poliquístico, entre outros. Existem vários métodos para medir a sensibilidade à insulina, no entanto, os dois mais comuns são demorados, dispendiosos e invasivos. Métodos mais simples baseados em marcadores derivados do teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e dos níveis de glicose e insulina em jejum têm sido largamente utilizados.

Conclusões: Dada a forte associação entre a obesidade, a resistência à insulina, o síndrome metabólico e a doença cardiovascular, a prevenção e o tratamento da obesidade pediátrica parecem ser essenciais para evitar o desenvolvimento de RI e complicações associadas. Assim sendo, são necessários novos estudos acerca deste tema.

Palavras-chave: resistência à insulina, obesidade, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, crianças, adolescentes

ABSTRACT

Introduction and objectives: The prevalence and magnitude of childhood obesity are increasing dramatically. This is concerning, given that obesity results, in short and long term, in psychosocial, neurocognitive, metabolic and cardiovascular impact. Insulin resistance (IR) is the most common feature and is associated with the development of impaired glucose tolerance (IGT) and diabetes mellitus type 2 (DM2), and is also a key component of the metabolic syndrome and NAFLD/NASH. The aim of this work, based on the literature review, is to analyze the causal factors and consequences of IR in the context of pediatric obesity.

Material and methods: The bibliographic research was made in the Pubmed database with the following keywords: “insulin resistance”, “obesity”, “type 2 diabetes mellitus”, “metabolic syndrome”, “children” and “adolescents” for articles published until 31/12/2011.

Results: Obesity represents the major risk factor for the development of IR in children and adolescents. Adipose tissue seems to play a key role in the pathogenesis of insulin resistance through several released metabolites, hormones and adipocytokines, such as non-esterified fatty acids, adiponectin, TNF- α , interleukin-6, resistin, leptin and RBP4. IR is strictly related to the development of metabolic syndrome, DM2, hepatic steatosis, polycystic ovary syndrome and others. There are several methods to measure insulin sensitivity, however, the two most common are time consuming, expensive and invasive. Simpler methods based on surrogate markers derived from an oral glucose tolerance test (OGTT) or from fasting insulin and glucose levels have been widely used.

Conclusions: Given the strong association between obesity, insulin resistance and the development of the metabolic syndrome and cardiovascular disease, prevention and treatment of pediatric obesity appear to be essential to prevent the development of insulin resistance and associated complications. Therefore, further studies about this subject are required.

Keywords: insulin resistance, obesity, diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome, children, adolescents

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUÇÃO	7
MATERIAL E MÉTODOS	9
OBESIDADE E RESISTÊNCIA À INSULINA	
• Etiopatogenia	10
• Consequências	13
• Avaliação, prevenção e tratamento	17
CONCLUSÃO	21
BIBLIOGRAFIA	22

LISTA DE ABREVIATURAS

EUA – Estados Unidos da América

IMC – Índice de massa corporal

IOTF - *International Obesity TaskForce*

CDC – *Center of Disease Control and Prevention*

RI – Resistência à insulina

IGT- *Impaired glucose tolerance*

DM2 – Diabetes mellitus tipo 2

NAFLD - *Non-alcoholic fatty liver disease*

NASH – *Non-alcoholic steatohepatitis*

DNL – *de novo lipogenesis*

FNT α – Fator necrose tumoral alfa

IL-6 – Interleucina 6

RBP4 – *Retinol binding protein 4*

IMCL – *Intramyocellular lipid*

LDL – *Low-density lipoprotein*

VLDL – *Very low-density lipoprotein*

HDL – *High-density lipoprotein*

ALT – Alanina transaminase

HOMA – *Homeostatic model assessment*

PAI-1 – *Plasminogen activator inhibitor-1*

PCR – Proteína C reativa

SOP – Síndrome de ovário poliquístico

AOS – Apneia obstrutiva do sono

TOTG – Teste oral de tolerância à glicose

QUICKI – *Quantitative insulin sensitivity check index*

TEVTGAF – Teste endovenoso de tolerância à glucose com amostras frequentes

IGFBP-1 – *Insulin-like growth factor-binding protein 1*

INTRODUÇÃO

A obesidade infantil está a atingir proporções epidémicas e representa a doença crónica mais importante nesta faixa etária (1). Atualmente, pensa-se que cerca de 43 milhões de crianças (35 milhões correspondentes aos países desenvolvidos) são obesas ou têm excesso de peso (2). Nas últimas duas décadas, a prevalência de obesidade duplicou nas crianças e triplicou nos adolescentes (3,4). De acordo com esta tendência, prevê-se que em 2020 existam 60 milhões de crianças obesas ou com excesso de peso (2).

Nos EUA, 15,8% das crianças entre 6 e 11 anos e 16,1% dos adolescentes têm um índice de massa corporal (IMC) na faixa de excesso de peso (5). Dados semelhantes foram observados também em muitos países europeus, onde, com base nos últimos critérios da *International Obesity TaskForce* (IOTF), o excesso de peso e a obesidade estão presentes em 31,8% das crianças em idade escolar (6).

Em Portugal, a prevalência da obesidade na infância e adolescência é das mais elevadas da Europa. Com base nos critérios do CDC, a prevalência de pré-obesidade ($P85 \leq \text{IMC} < P95$) das crianças portuguesas dos 6 aos 9 anos do 1º ciclo do Ensino Básico foi de 17,6% e de obesidade 14,5%, prefazendo uma prevalência de 32,1% de excesso de peso (34,0% nos rapazes e 30,3% nas raparigas) (7). Noutro estudo, a prevalência de excesso de peso em crianças com 7-9 anos era de 31,5% (8).

A curto prazo, a obesidade na infância e na adolescência tem um impacto imediato na aparência física da criança, resultando em consequências psicossociais, tais como baixa auto-estima, alienação social, falta de confiança, discriminação e, sobretudo, para o sexo feminino, depressão (9).

As co-morbilidades a médio-longo prazo da obesidade pediátrica incluem anormalidades neurocognitivas, metabólicas e cardiovasculares, como por exemplo resistência à insulina (RI), dislipidemia, hipertensão, intolerância à glicose (IGT), diabetes mellitus tipo 2 (DM2), NAFLD/NASH, asma, apneia do sono, etc. O CDC (10) define a obesidade, nesta faixa etária, pela presença de um índice de massa corporal (IMC) > percentil 95 (P95) para a idade e sexo, observando-se uma forte associação com o aumento da prevalência de resistência à insulina, a hipertensão, a dislipidemia e o síndrome metabólico, esta última entidade afetando até 30 a 50% das crianças obesas (11). Estas co-morbilidades, além de aumentarem o risco de doença e morte prematura, são

independentes da persistência de obesidade na vida adulta. Para apoiar a hipótese de que a obesidade na idade pediátrica é um preditor de obesidade no adulto, um estudo norte-americano chegou à conclusão que, em crianças de 10 - 15 anos de idade, 80% dos jovens obesos mantiveram-se obesos aos 25 anos. E mais recentemente, outro estudo mostrou que, jovens com excesso de peso e obesidade apresentaram risco significativamente aumentado de se tornarem adultos com excesso de peso (12).

Note-se que a obesidade infantil chega a ser um fator de risco independente para doença coronária na idade adulta (13). Desta forma, a longo prazo, todas estas perturbações terão um impacto negativo e condicionarão uma diminuição na qualidade de vida das populações (14).

Em particular, a resistência à insulina é a alteração metabólica mais comum relacionada com a obesidade, e representa uma ligação importante entre esta e as complicações metabólicas e cardiovasculares (15). Sendo apontada como o “*primo mobilis*” da maioria das complicações cardiometabólicas da obesidade, não há, no entanto, critérios claros para definir a resistência à insulina em crianças e, por isto tudo, marcadores como a glicose e a insulina em jejum, são medidas pobres da sensibilidade à insulina. Sendo assim e com base em critérios de seleção atuais e de metodologia, segundo *Levy-Marchal et al*, não se justifica a triagem de crianças para a resistência à insulina (16). Levantando, sob o ponto de vista da prática clínica, problemas de diagnóstico e terapêutica.

Para prevenir a obesidade, é necessário perceber o “ambiente obesogénico” da estrutura atual da sociedade em que as crianças vivem. A obesidade é uma doença multifatorial e as interações entre a genética, o ambiente e o comportamento humano que estão na sua origem, necessitam de mais estudo (17). Contudo, a carga genética não consegue, por si só, explicar a epidemia (18). Sabe-se, porém, que, tanto o aumento de consumo de energia proveniente dos alimentos, como a diminuição do gasto inerente à diminuição da atividade física ou do aumento do comportamento sedentário, estão na sua etiologia (19). Assim sendo, alterações do estilo de vida, incluindo dieta e exercício físico, podem melhorar a sensibilidade à insulina, enquanto que as medidas farmacológicas e cirúrgicas devem ser implementadas apenas em casos selecionados (16).

Pretende-se com o presente trabalho, tendo por base a revisão da literatura, analisar os fatores causais e as consequências da resistência à insulina em contexto de obesidade em idade pediátrica.

MATERIAL E MÉTODOS

A pesquisa bibliográfica foi realizada na Medline (Pubmed), a 13 de janeiro de 2012, com as seguintes palavras-chave: “insulin resistance”, “childhood obesity”, “type 2 diabetes mellitus” e “metabolic syndrome”, utilizando como critérios de inclusão – artigos em língua inglesa e portuguesa, com nível de evidência de I a III, publicados até 31/12/2011, relacionados com a obesidade em idade pediátrica e resistência à insulina.

Foram obtidos 2322 artigos, dos quais 2123 foram excluídos por leitura do título e *abstract*. Dos 199 artigos selecionados, 131 foram excluídos após leitura do texto completo. Sendo assim, foram incluídos 68 artigos da pesquisa efetuada que, com outros 13 artigos selecionados a partir da bibliografia destes últimos, perfazem um total de 81 artigos incluídos.

OBESIDADE E RESISTÊNCIA À INSULINA

Etiopatogenia

A resistência à insulina (RI) é caracterizada por uma diminuição na capacidade desta para estimular a utilização celular de glicose particularmente pelos músculos e tecido adiposo e para suprimir a produção e saída da glicose hepática. Além disso, tem repercussões sobre o metabolismo lipídico e proteico e sobre a função endotelial vascular e expressão genética (20,21).

A resistência à insulina é uma condição complexa resultante da interação de fatores genéticos e ambientais. Vários fatores ambientais podem influenciar a sensibilidade à insulina: etnia, sexo, fatores perinatais, puberdade, sedentarismo, dieta e obesidade (20,21).

A obesidade representa o principal fator de risco para o desenvolvimento de resistência à insulina durante a infância e adolescência e a literatura demonstra que aproximadamente 55% da variação da sensibilidade à insulina em crianças pode ser explicada pela adiposidade total, após o ajuste para fatores confundidores, tais como idade, sexo, etnia e desenvolvimento pubertário (20, 21). Num estudo recente de base populacional realizado em adolescentes norte-americanos, a resistência à insulina foi detetada em 50% dos indivíduos obesos e a adiposidade foi confirmada como o fator mais importante que afeta a sensibilidade à insulina (21).

O tecido adiposo parece desempenhar um papel chave na patogênese da resistência à insulina através de vários metabolitos, hormonas libertadas e adipocitocinas que podem afetar os diferentes passos na ação da insulina (22). Pensa-se que pessoas incapazes de recrutar uma população adicional de células adiposas maduras para armazenamento de triacilglicerol desenvolvem resistência à insulina (23).

- Produtos do adipócito na génese da RI

Os adipócitos produzem *ácidos gordos não esterificados*, que inibem o metabolismo de carboidratos via competição pelo substrato, prejudicando a sinalização da insulina intracelular (23). Em crianças, assim como em adultos, várias adipocitocinas estão relacionadas com índices de adiposidade, bem como com a resistência à insulina.

Um estudo sugere que existe um mecanismo fisiológico pelo qual a *de novo lipogenesis* (DNL) é reduzida através da expansão de adipócitos e que a DNL do tecido adiposo e hepático não são reguladas em paralelo. Também confirma uma forte relação entre adipócitos pequenos e a sensibilidade à insulina, que é independente do IMC (24).

A *adiponectina* é uma das citocinas mais comuns produzidas pelo tecido adiposo, com um importante efeito sensibilizador de insulina, associado a propriedades anti-aterogênicas (25,26). Considerando que a obesidade é geralmente associada a uma liberação aumentada de metabolitos pelo tecido adiposo, os níveis de adiponectina estão inversamente relacionados com a adiposidade. Portanto, os níveis reduzidos da presente adipocitocina têm sido implicados na patogênese da resistência à insulina e síndrome metabólica (27). A diminuição dos níveis de adiponectina foram detetados em crianças e adolescentes com resistência à insulina (28), sendo pois um bom preditor da sensibilidade à insulina, independentemente da adiposidade (29).

O tecido adiposo também produz *fator de necrose tumoral α* (FNT- α), um agente inflamatório que pode alterar a ação da insulina, a vários níveis na via intracelular (22). A *interleucina-6* (IL-6) é uma outra citocina inflamatória libertada pelo tecido adiposo e os seus níveis estão aumentados na obesidade (22). IL-6 estimula a produção hepática de proteína C-reativa, e isto pode explicar o estado da inflamação associada à obesidade, e pode mediar, pelo menos parcialmente, a resistência à insulina relacionada com a obesidade (2). Dados baseados principalmente em estudos com animais também sugerem que níveis elevados de *resistina*, uma outra molécula produzida pelo tecido adiposo, pode prejudicar a sensibilidade à insulina (22). Há também dados que mostram uma estreita relação entre os níveis de *leptina* e a resistência à insulina em crianças (30). Recentemente, tem sido também demonstrado que os níveis séricos de *retinol binding protein 4* (RBP4) correlacionam-se com a resistência à insulina em indivíduos obesos, bem como naqueles com tolerância à glicose diminuída (IGT) ou DM2, sugerindo uma possível utilidade na avaliação da resistência à insulina e do risco associado de complicações (31). Um estudo realizado numa população pediátrica com peso normal e com excesso de peso mostrou que o RBP4 sérico é independentemente relacionado com a obesidade e componentes do síndrome metabólico (32).

- Composição da dieta e RI

Em crianças obesas, a composição da dieta pode ser um fator adicional de promoção e / ou agravamento da resistência à insulina. Estudos em animais e humanos sugerem que um consumo de energia elevada, bem como uma dieta rica em gorduras e hidratos de carbono e de baixo teor em fibra, podem aumentar o risco de desenvolvimento de resistência à insulina (33).

- Distribuição corporal do tecido adiposo e RI

A localização preferencial do tecido adiposo entre os locais subcutâneos, viscerais ou ectópicos, tem sido associada a resistência à insulina (15). O tecido adiposo visceral tem uma melhor correlação com a sensibilidade à insulina do que a sua localização subcutânea ou a gordura corporal total (34), tanto em adultos como em crianças obesas. Esta causalidade poderia estar relacionada com uma maior atividade lipolítica da gordura visceral quando comparada com a subcutânea, e, por conseguinte, uma maior quantidade de ácidos gordos livres e glicerol levados diretamente para o fígado (35). Uma capacidade lipo/adipogénica reduzida, a fração e o número estimado de adipócitos grandes subcutâneos, também parecem poder contribuir para a distribuição anormal de gordura abdominal e esteatose hepática, bem como à resistência à insulina em adolescentes obesos (36). Estudos realizados na população pediátrica têm demonstrado que nas raparigas a quantidade de tecido adiposo visceral está diretamente relacionada com os níveis de insulina tanto basal como estimulada pela glicose e inversamente correlacionada com a sensibilidade à insulina e a taxa de captação de glicose (34). Por outro lado, nenhuma correlação foi encontrada entre a gordura abdominal subcutânea e estes índices metabólicos (34).

A deposição ectópica de gordura no fígado ou no músculo também pode ser responsável pela resistência à insulina em indivíduos obesos, uma vez que a acumulação de gordura nestas localizações prejudica a sinalização da insulina, com uma diminuição tanto da absorção de glicose pelo músculo como da supressão insulínica na produção hepática de glicose (5).

A acumulação de *intramyocellular lipid* (IMCL) tem sido apontada como um fator relacionado com a diminuição da sensibilidade à insulina (37, 38). Adolescentes e crianças obesas sensíveis à insulina apresentam menores níveis de gordura visceral e IMCL quando comparadas com

crianças obesas resistentes à insulina (39). Além disso, valores mais elevados de IMCL têm sido relatados em crianças obesas com IGT, quando comparado com tolerância à glicose normal (40), sugerindo um papel patogêneo dos IMCL no desenvolvimento de resistência à insulina e IGT.

Para além da associação entre a acumulação de gordura no fígado e a resistência à insulina já mencionada (41, 42), pensa-se que também os depósitos de gordura em torno dos vasos sanguíneos possam produzir várias citocinas e, portanto, contribuir para o desenvolvimento de resistência à insulina (43).

- RI e perfil lipídico aterogénico

Em adultos demonstrou-se que a obesidade e a resistência à insulina afeta o tamanho da *low-density lipoprotein* (LDL), estando o seu valor associado a doenças cardiovasculares. Embora as crianças obesas apresentem mais *very low-density lipoprotein* (VLDL) e triglicerídeos e menos *high-density lipoprotein* (HDL), o tamanho da partícula LDL não tem qualquer correlação com a obesidade, não sendo pois necessário a sua avaliação (44). Um outro estudo verificou que a deterioração no metabolismo glicídico e lipídico está associada a elevações modestas de alanina transaminase (ALT). Um terço dos jovens obesos que apresentavam esteatose hepática foram avaliados e apenas metade tinham níveis de ALT fora da faixa normal (45).

Consequências

A resistência à insulina na obesidade está estritamente relacionada com o desenvolvimento de hipertensão (46), de dislipidemia (47), de IGT (48), e de esteatose hepática (49), bem como com a agregação destes fatores – o síndrome metabólico (50). Além disso, a resistência à insulina está associada a inflamação sistémica, disfunção endotelial, aterosclerose precoce e fibrinólise desordenada (51). Sendo a obesidade a causa metabólica mais frequente, as duas condições biológicas mais importantes associadas com a resistência à insulina na infância são a etnia e a puberdade. Efectivamente, crianças obesas com um IMC semelhante podem ter diferentes graus de resistência à insulina e os que apresentam menor sensibilidade têm um maior risco de doença cardiovascular e DM2 (52).

- “Estabilidade” da RI

Também tem sido mostrado claramente que a resistência à insulina na infância se pode manter na vida adulta. Um estudo recente mostrou que, a resistência à insulina aos 13 anos de idade, predispõe a resistência à insulina aos 19 anos, independentemente do IMC, estando também associada com o risco cardiovascular na idade adulta (53). Nas raparigas obesas, mas não nos rapazes, a resistência à insulina parece reduzir o risco de obesidade na idade adulta (54).

- RI e síndrome metabólica

O papel fundamental da resistência à insulina em doenças humanas foi reconhecido em 1988 por Reaven (55) ao realçar o seu contributo no desenvolvimento de um agrupamento de anormalidades metabólicas, o chamado 'Síndrome X'. Estudos posteriores reforçaram o conceito de resistência à insulina como um componente-chave do síndrome metabólico, definido como a agregação de IGT, dislipidemia, hipertensão, hiperinsulinemia, e demonstrando uma associação a risco aumentado de diabetes mellitus tipo 2 e doença cardiovascular (56). A presença da obesidade (principalmente visceral) e da sensibilidade à insulina reduzida são os principais mecanismos implicados no desenvolvimento do síndrome. Uma correlação direta entre o grau de obesidade, resistência à insulina e a prevalência do síndrome metabólico tem sido relatada em jovens obesos (50, 57). No que respeita ao risco aterogénico em crianças obesas, a resistência à insulina também está associada a um perfil lipídico anormal, caracterizado por hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, baixo HDL-colesterol, que aumentam o risco de desenvolver aterosclerose precoce (58).

- RI e DM

Em crianças e adolescentes obesos, a resistência à insulina é o melhor preditor para o desenvolvimento da IGT (48) e DM2 (59). A IGT é um estado pré-diabético com prevalência aumentada em adolescentes obesos. Os adolescentes obesos que progridem para IGT, manifestam defeitos primários no funcionamento celular. Além disso, o declínio progressivo da sensibilidade insulínica agrava ainda mais a função da célula, contribuindo para o agravamento da intolerância à glicose (60). A DM2 é uma doença progressiva, com aumento gradual na resistência à insulina

associada, mais tarde, com um declínio na secreção de insulina e com hiperglicemia em jejum. Durante a última década, houve um aumento alarmante da DM2 nos jovens, concomitante com o aumento da obesidade nesta faixa etária. Nos EUA, a DM2 já representa entre 8 e 45% dos casos de diabetes diagnosticados entre crianças e adolescentes (59).

- RI e NAFDL

A obesidade, em especial o aumento da adiposidade abdominal visceral e a NAFDL também estão associadas com resistência à insulina em crianças. (16) Em crianças obesas, assim como em adultos, há evidências de uma associação entre a resistência à insulina e a acumulação de gordura hepática (49). Esta tem sido relacionada com um efeito reduzido de ação da insulina sobre o tecido adiposo, com uma consequente falta de supressão da lipólise e, assim, um fluxo aumentado de ácidos gordos livres para o fígado. Este efeito, juntamente com o aumento da lipogénese hepática relacionada com hiperinsulinemia, é responsável pela acumulação de triglicerídeos nos hepatócitos e pelo desenvolvimento de esteatose (61). Existe um aumento dos níveis de enzimas hepáticas, particularmente alanina aminotransferase (ALT) à medida que sensibilidade à insulina piora. Baseado na associação do aumento de ALT com a resistência à insulina e IGT em adultos e crianças obesas e a esteatose, esta última tem sido sugerida como a manifestação hepática do síndrome metabólico (45, 62).

- RI e parede vascular

Não existem estudos que meçam, diretamente, a sensibilidade à insulina *in vivo* e a sua relação com anormalidades ateroscleróticas nas crianças. Observações muito limitadas sugerem uma relação entre o *homeostatic model assessment* (HOMA), a rigidez arterial e os níveis de insulina em jejum, na juventude. No entanto, foi demonstrado uma associação entre a RI e as alterações do músculo liso vascular com base na observação de biomarcadores circulantes de disfunção endotelial (molécula de adesão intercelular e E-selectina). Estes são mais elevados, enquanto que a adiponectina adipocitocina anti-aterogénica é mais baixa entre a maioria dos jovens resistentes à insulina (16).

- RI e pressão arterial elevada

A baixa sensibilidade à insulina, também, é uma contribuinte bem conhecida de pressão sanguínea elevada em crianças. Considerando que, em alguns estudos, esta tem sido atribuída ao efeito da obesidade em si, noutros a resistência à insulina emergiu como um preditor de pressão arterial, independente do IMC (46, 47, 63). Um efeito mediado pela insulina no sistema nervoso simpático e na reabsorção renal de sódio é o principal mecanismo sugerido numa potencial associação entre a resistência à insulina e o aumento da pressão arterial (64).

- RI e risco tromboembólico

Os níveis aumentados de *plasminogen activator inhibitor-1* (PAI-1) e fibrinogénio também têm sido associadas com a resistência à insulina, podendo estes podem contribuir para o aumento da coagulação e risco de doenças cardiovasculares relacionadas com a obesidade e resistência à insulina (58).

- RI e inflamação

Em crianças obesas, há o aumento dos níveis de marcadores inflamatórios, tais como proteína C-reativa (PCR) e IL-6. Estes aumentam progressivamente com a resistência à insulina, e alguns deles têm sido sugeridos como componentes adicionais do síndrome metabólico (28).

- RI e SOP

A resistência à insulina também tem sido associada ao desenvolvimento da síndrome de ovário poliquístico (SOP), uma disfunção ovulatória associada ao hiperandrogenismo não secundário a outra doença endócrina (65). Raparigas obesas com SOP, têm uma sensibilidade à insulina 50% menor do que as obesas-controlos, juntamente com uma secreção de insulina 40% menor da primeira fase (66), e têm um risco significativamente aumentado de progressão para DM2, se não forem tratados. A triagem de adolescentes com SOP demonstrou que 30% tinham IGT e 4% já tiveram diabetes (67).

- RI e doença respiratória

A resistência à insulina também tem sido sugerida como um fator de risco potencial para o

desenvolvimento de problemas respiratórios, tais como a asma, em crianças e adolescentes obesos graves. De facto, as crianças obesas com asma têm um maior grau de resistência à insulina do que as crianças obesas sem este problema respiratório, e o estado de inflamação associado com a resistência à insulina tem sido sugerido como um mediador possível desta relação (68). A apneia obstrutiva do sono (AOS), também está associada à obesidade, à inflamação e à resistência à insulina, sendo que a distribuição da gordura visceral é um preditor da gravidade desta doença em crianças obesas. (11)

Avaliação, prevenção e tratamento

Métodos válidos e confiáveis são essenciais para avaliar a presença e a extensão da resistência à insulina. Diferentes métodos para avaliar a resistência à insulina estão disponíveis e incluem o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico, o teste oral de tolerância à glicose (TOTG), índices como o QUICKI (*quantitative insulin sensitivity check index*) e o HOMA (*homeostasis model assessment*), insulina em jejum, relação glicose/insulina em jejum e o teste endovenoso (ev) de tolerância à glucose com amostras frequentes (TEVTGAF) (69).

Os dois testes mais comuns para medir a sensibilidade à insulina são o *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico e o TEVTGAF, utilizando o modelo mínimo. Estes métodos permitem a diferenciação entre a resistência à insulina hepática e muscular. No entanto, ambos os testes são demorados, dispendiosos, invasivos e difíceis de realizar. Os níveis de insulina em jejum podem ser de particular relevância para fins de rastreio em populações com alto risco de diabetes, tais como crianças e adolescentes obesos (69). O TOTG é um teste fácil, sendo usado na prática clínica para detetar a intolerância à glicose e a DM2, mas não a RI. No entanto, utiliza-se o TOTG para estimar outros métodos na avaliação da RI (70). Apesar de serem métodos simples e minimamente invasivos, os índices QUICKI e HOMA apresentam algumas desvantagens, tais como a variabilidade inter-laboratorial nas determinações de insulina e a necessidade de validação adicional, respetivamente (70).

Recentemente, a *insulin-like growth factor-binding protein 1* (IGFBP-1) tem sido sugerido como um potencial marcador plasmático para avaliar a resistência à insulina. O IGFBP-1 parece ter uma boa relação com a avaliação TEVTGAF de sensibilidade à insulina, particularmente em crianças

com menos de 10 anos. No entanto, mais estudos são necessários para validar a utilidade deste marcador. (71)

Concomitante com o aumento da obesidade na infância, tem havido um aumento significativo do número de adolescentes com características clínicas de resistência à insulina e pré-diabetes. Resistência à insulina clínica e pré-diabetes tendem a evoluir para DM2 e aterosclerose precoce se não forem alvo de intervenção precoce. Não há ensaios sobre a eficácia da intervenção do estilo de vida neste grupo para informar a prática clínica (72).

No que respeita à prevenção, é importante recomendar o aleitamento materno e a orientação para a escolha dos alimentos apropriados, ingestão calórica e exercício físico para crianças. O primeiro passo na prevenção deve ter por objetivo a manutenção de IMC normal (73). Um rápido ganho de peso deve ser evitado durante os primeiros anos de vida porque se repercute em adiposidade precoce, sendo um fator de risco conhecido para a persistência de obesidade futura (74). Quando a obesidade está já desenvolvida, um programa de prevenção secundária é necessário, a fim de inverter ou, pelo menos, para evitar a progressão da obesidade e redução do risco de co-morbidades (73).

O controlo do peso corporal é, também, particularmente importante durante a adolescência, também este um outro período propício para o desenvolvimento da obesidade (1). A puberdade é uma fase delicada, associada à resistência à insulina fisiológica e hiperinsulinemia. Portanto, a presença de obesidade nesta etapa de vida, representa um risco aumentado para a ocorrência de complicações (1).

As estratégias preventivas devem ser intensificadas na presença de outros fatores de risco, como história familiar de DM2, obesidade, doença cardiovascular ou a presença de outros fatores de risco para a resistência à insulina, tal como a etnia (75).

Uma dieta equilibrada e uma atividade física regular, geralmente são a pedra angular do tratamento da obesidade e resistência à insulina em crianças e adolescentes. As diminuições de peso corporal têm sido associadas a uma melhoria significativa na sensibilidade à insulina (76).

Um estudo recente mostrou que em crianças obesas, um programa de treino físico com duração de 8 semanas, aumentou a sensibilidade à insulina e foi associada a uma melhoria na

capacidade cardiorrespiratória, mas foi independente de mudanças mensuráveis na composição corporal (77).

Em crianças e adolescentes não existe uma vasta experiência com terapêutica farmacológica para a redução de peso. O tratamento com metformina reduz modestamente o peso corporal e a adiposidade e, também melhora a homeostase da glicose em obesos resistentes à insulina com 6-12 anos de idade. Embora a perda de peso produzida seja pequena, o tratamento com metformina pode ser promissor como um método para prevenir ou retardar o aparecimento de intolerância à glicose em crianças com risco elevado para o desenvolvimento de DM2. (78)

O orlistat, um inibidor das lipases gastrointestinais, diminui a absorção dos lipídeos ingeridos em cerca de 30%. Este fármaco tem sido investigado em crianças e está associado a perda de peso significativo, embora a sua utilização tenha vários efeitos colaterais, tais como distúrbios gastrointestinais (flatulência e esteatorreia) e deficiências de múltiplas vitaminas (A, D, E e K). Não se observam efeitos significativos sobre o metabolismo da glicose com este fármaco (79, 80)

Em adultos, as tiazolidinedionas têm uma boa eficácia na melhoria da sensibilidade à insulina (81), no entanto, a sua utilização em crianças ainda não foi aprovada, com base na falta de estudos relevantes deste grupo etário.

Estes tratamentos farmacológicos devem ser considerados apenas quando uma intervenção agressiva no estilo de vida não foi bem sucedida no controlo de peso e na prevenção ou resolução das comorbilidades associadas à obesidade (80).

Para os pacientes pediátricos, a cirurgia bariátrica será uma recomendação extrema, a ponderar em situações de $IMC > 50$ ou um $IMC > 40$ com comorbidades e após falência de programa para redução de peso durante um período de pelo menos 6 meses. Dado que insuficiências nutricionais após a cirurgia poderiam comprometer o crescimento e desenvolvimento, as diretrizes recomendam que a proposta para a cirurgia seja apenas considerada em adolescentes com um estadio IV de Tanner no seu desenvolvimento puberal e uma idade óssea que demonstre o alcance de 95% da sua altura final. Um aconselhamento extensivo pré e pós-operatório e uma avaliação por uma equipa multidisciplinar, especialmente para avaliar a capacidade da família para apoiar o paciente e da capacidade do paciente em manter um estilo de vida saudável no pós-operatório, são indispensáveis (79).

Mais ensaios clínicos são necessários para ter uma melhor avaliação da segurança e eficácia dos medicamentos para a obesidade e resistência à insulina em crianças e adolescentes, como também para esclarecer que grupo de indivíduos realmente precisa de intervenções farmacológicas e cirúrgicas.

CONCLUSÃO

Atualmente, a obesidade na idade pediátrica é um problema muito importante na nossa sociedade. Trata-se de uma doença multifatorial, que envolve a genética, o ambiente e o comportamento humano.

A resistência à insulina representa uma consequência comum e séria da obesidade nesta faixa etária e, na sua etiologia existem, anormalidades nos ácidos gordos, nas adipocitocinas, na distribuição do tecido adiposo, entre outras.

Um diagnóstico precoce e uma apropriada prevenção e tratamento da obesidade e resistência à insulina são necessários para reduzir o risco associado de complicações metabólicas e cardiovasculares, os custos de saúde envolventes e para providenciar uma melhor qualidade de vida aos pacientes.

Atendendo à gravidade do problema e tratando-se de uma área de interesse científico são necessários novos estudos para um melhor esclarecimento.

BIBLIOGRAFIA

1. Dietz WH. Overweight in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 2004; 350:855–857.
2. Mercedes de Onis, Monika Blössner, Elaine Borghi. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010; 92:1257–64.
3. Ogden C, Flegal K, Carroll M, Johnson C. Prevalence and trends in overweight among U.S. children and adolescents, 1999–2002. *JAMA* 2003; 288:1728–1732.
4. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999–2004. *JAMA* 2006; 295(13):1549–1555.
5. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR & Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999–2002. *Journal of the American Medical Association* 2004; 291:2847–2850.
6. Wang Y & Lobstein T. Worldwide trends in childhood overweight and obesity. *International Journal of Pediatric Obesity* 2006; 1:11–25.
7. Rito, A, Breda J. Prevalence of childhood overweight and obesity in Portugal - the national nutrition surveillance system. *Obesity Reviews* 2011; 11(1):428.
8. Padez C, Fernandes T, Mourão I, Moreira P, Rosado V. Prevalence of overweight and obesity in 7-9-year-old Portuguese children: trends in body mass index from 1970-2002. *Am J Hum Biol* 2004; 16:670-678.
9. Wardle J, Cooke L. The impact of obesity on psychological well-being. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005; 19(3):421-40.
10. Center for Disease Control and Prevention/ National Center for Health Statistics (CDC/NDHS) 2000. Available at: <http://www.cdc.gov/growthcharts> Accessed January 20;2012.
11. Canapari CA, Hoppin AG, Kinane TB, Thomas BJ, Torriani M, Katz ES. Relationship between sleep apnea, fat distribution, and insulin resistance in obese children. *J Clin Sleep Med.* 2011; 7(3):268-73.
12. Spruijt-Metz D. Etiology, treatment and prevention of obesity in childhood and adolescence: a decade in review. *J Res Adolesc* 2011; 21(1):129-152.
13. Baker JL, Olsen LW, Sorensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med* 2007; 357:2329-2337.
14. Lobstein T, Baur LA, Uauy R. for the IASO International Obesity Task Force. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews* 2004; 5(Sup11):4-104.
15. Weiss R & Kaufman FR. Metabolic complications of childhood obesity: identifying and mitigating the risk. *Diabetes Care* 2008; 31(Supplement 2):S310–S316.
16. Levy-Marchal C, Arslanian S, Cutfield W, Sinaiko A, Druet C, et al. Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010; 95(12):5189-98.
17. Cliff DP, Okely AD, Morgan PJ, Jones RA, Steele JR. The impact of child and adolescent obesity treatment interventions on physical activity: a systematic review. *Obes Rev.* 2010; 11(7):516-30.
18. Rosenbaum M, Leibel RL. The physiology of body weight regulation: relevance to the etiology of obesity in children. *Pediatrics* 1998; 101: 525–539.
19. Ekelund U, Sardinha LB, Anderssen SA, et al. Associations between objectively assessed physical activity and indicators of body fatness in 9- to 10-y-old European children: a population-based study from 4 distinct regions in Europe (the European Youth Heart Study). *Am J Clin Nutr* 2004; 80:584-590.

20. Chiarelli F, Marcovecchio ML. Insulin resistance and obesity in childhood. *Eur J Endocrinol* 2008; 159(Suppl 1):S67–74.
21. Lee JM, Okumura MJ, Davis MM, Herman WH & Gurney JG. Prevalence and determinants of insulin resistance among US adolescents: a population-based study. *Diabetes Care* 2006; 29: 2427–2432.
22. Matsuzawa Y. White adipose tissue and cardiovascular disease. *Best Practice and Research. Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 19:637–647.
23. McLaughlin T, Sherman A, Tsao P, Gonzalez O, Yee G, Lamendola C, Reaven GM, et al. Enhanced proportion of small adipose cells in insulin-resistant vs insulin-sensitive obese individuals implicates impaired adipogenesis. *Diabetologia* 2007; 50(8):1707-15.
24. Roberts R, Hodson L, Dennis AL, Neville MJ, Humphreys SM, Harnden KE, et al. Markers of de novo lipogenesis in adipose tissue: associations with small adipocytes and insulin sensitivity in humans. *Diabetologia* 2009; 52(5):882-90.
25. Despres JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of Medicine* 2006; 38:52–63.
26. Gil-Campos M, Canete RR & Gil A. Adiponectin, the missing link in insulin resistance and obesity. *Clinical Nutrition* 2004; 23:963–974.
27. Panagopoulou P, Galli-Tsinopoulou A, Fleva A, Pavlitou-Tsiontsi E, Vavatsi-Christaki N, Nousia-Arvanitakis S. Adiponectin and insulin resistance in childhood obesity. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 47(3):356-62.
28. Weiss R, Dziura J, Burgert TS, Tamborlane WV, Taksali SE, Yeckel CW, et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *New England Journal of Medicine* 2004; 350: 2362–2374.
29. Lee S, Bacha F, Gungor N & Arslanian SA. Racial differences in adiponectin in youth: relationship to visceral fat and insulin sensitivity. *Diabetes Care* 2006; 29:51–56.
30. Chu NF, Wang DJ, Shieh SM & Rimm EB. Plasma leptin concentrations and obesity in relation to insulin resistance syndrome components among school children in Taiwan – the Taipei Children Heart Study. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders* 2000; 24:1265–1271.
31. Graham TE, Yang Q, Bluher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese, and diabetic subjects. *New England Journal of Medicine* 2006; 354:2552–2563.
32. Aeberli I, Biebinger R, Lehmann R, L'Allemand D, Spinass GA & Zimmermann MB. Serum retinol-binding protein 4 concentration and its ratio to serum retinol are associated with obesity and metabolic syndrome components in children. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92:4359–4365.
33. Canete R, Gil-Campos M, Aguilera CM & Gil A. Development of insulin resistance and its relation to diet in the obese child. *European Journal of Nutrition* 2007; 46:181–187.
34. Caprio S, Hyman LD, Limb C, McCarthy S, Lange R, Sherwin RS, Shulman G & Tamborlane WV. Central adiposity and its metabolic correlates in obese adolescent girls. *American Journal of Physiology* 1995; 269:E118–E126.
35. Matthaei S, Stumvoll M, Kellerer M, Haring HU. Pathophysiology and pharmacological treatment of insulin resistance. *Endocrine Reviews* 2000; 21:585-618.
36. Kursawe R, Eslinger M, Narayan D, Liu T, Bazuine M, Cali AM, et al. Cellularity and adipogenic profile of the abdominal subcutaneous adipose tissue from obese adolescents: association with insulin resistance and hepatic steatosis. *Diabetes* 2010; 59(9):2288-96.

37. Jacob S, Machann J, Rett K, Brechtel K, Volk A, Renn W, et al. Association of increased intramyocellular lipid content with insulin resistance in lean nondiabetic offspring of type 2 diabetic subjects. *Diabetes* 1999; 48:1113–1119.
38. Thamer C, Machann J, Bachmann O, Haap M, Dahl D, Wietek B, et al. Intramyocellular lipids: anthropometric determinants and relationships with maximal aerobic capacity and insulin sensitivity. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88:1785–1791.
39. Weiss R, Taksali SE, Dufour S, Yeckel CW, Papademetris X, Cline G, et al. The ‘obese insulin-sensitive’ adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2005; 90:3731–3737.
40. Weiss R, Dufour S, Taksali SE, Tamborlane WV, Petersen KF, Bonadonna RC, et al. Prediabetes in obese youth: a syndrome of impaired glucose tolerance, severe insulin resistance, and altered myocellular and abdominal fat partitioning. *Lancet* 2003; 362:951–957.
41. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM, Goto T, Westerbacka J, Sovijarvi A, et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7):3023-8.
42. Kelley DE, McKolanis TM, Hegazi RA, Kuller LH & Kalhan SC. Fatty liver in type 2 diabetes mellitus: relation to regional adiposity, fatty acids, and insulin resistance. *American Journal of Physiology, Endocrinology and Metabolism* 2003; 285:E906–E916.
43. Yudkin JS, Eringa E & Stehouwer CD. ‘Vasocrine’ signalling from perivascular fat: a mechanism linking insulin resistance to vascular disease. *Lancet* 2005; 365:1817–1820.
44. Taşçılar M, Özgen T, Cihan M, Abaci M, Yesilkaya E, Eker I, et al. The effect of insulin resistance and obesity on low-density lipoprotein particle size in children. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2010; 2(2):63-6.
45. Burgert TS, Taksali SE, Dziura J, Goodman TR, Yeckel CW, Papademetris X, et al. Alanine aminotransferase levels and fatty liver in childhood obesity: associations with insulin resistance, adiponectin and visceral fat. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(11):4287-94.
46. Cruz ML, Huang TT, Johnson MS, Gower BA & Goran MI. Insulin sensitivity and blood pressure in black and white children. *Hypertension* 2002; 40:18–22.
47. Langin D. In and out: adipose tissue lipid turnover in obesity and dyslipidemia. *Cell Metab* 2011; 14(5):569-70.
48. Sinha R, Fisch G, Teague B, Tamborlane WV, Banyas B, Allen K, et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *New England Journal of Medicine* 2002; 346:802–810.
49. D’Adamo E, Impicciatore M, Capanna R, Loredana Marcovecchio M, Chiarelli F & Mohn AA. Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance. *Obesity* 2008; 16:677–683.
50. Eckel RH, Grundy SM & Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365:1415–1428.
51. Dandona P, Aljada A & Mohanty P. The anti-inflammatory and potential anti-atherogenic effect of insulin: a new paradigm. *Diabetologia* 2002; 45:924–930.
52. Bacha F, Saad R, Gungor N & Arslanian SA. Are obesity-related metabolic risk factors modulated by the degree of insulin resistance in adolescents? *Diabetes Care* 2006; 29:1599–1604.
53. Sinaiko AR, Steinberger J, Moran A, Hong CP, Prineas RJ, Jacobs DR Jr. Influence of insulin resistance and body mass index at age 13 on systolic blood pressure, triglycerides, and high-density lipoprotein cholesterol at age 19. *Hypertension* 2006; 48:730–736.
54. Maffei C, Moghetti P, Grezzani A, Clementi M, Gaudino R, Tatò L. Insulin resistance and the persistence of obesity from childhood into adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(1):71-6.

55. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:595–1607.
56. Dhuper S, Cohen HW, Daniel J, Gumidyala P, Agarwalla V, St Victor R. Utility of the modified ATP III defined metabolic syndrome and severe obesity as predictors of insulin resistance in overweight children and adolescents: a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2007; 6:4.
57. Liu W, Lin R, Liu A, Du L, Chen Q. Prevalence and association between obesity and metabolic syndrome among chinese elementary school children: a school-based survey. *BMC Public Health* 2010; 10:780
58. Maclaren NK, Gujral S, Ten S & Motagheti R. Childhood obesity and insulin resistance. *Cell Biochemistry and Biophysics* 2007; 4873–78.
59. Alberti G, Zimmet P, Shaw J, Bloomgarden Z, Kaufman F & Silink M. Type 2 diabetes in the young: the evolving epidemic: the International Diabetes Federation Consensus Workshop. *Diabetes Care* 2004; 27:1798–1811.
60. Cali AM, Man CD, Cobelli C, Dziura J, Seyal A, Shaw M, et al. Primary defects in beta-cell function further exacerbated by worsening of insulin resistance mark the development of impaired glucose tolerance in obese adolescents. *Diabetes Care* 2009; 32(3):456-61.
61. Browning JD & Horton JD. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury. *Journal of Clinical Investigation* 2004; 114:147–152..
62. Musso G, Gambino R, Bo S, Uberti B, Biroli G, Pagano G & Cassader M. Should nonalcoholic fatty liver disease be included in the definition of metabolic syndrome? A cross-sectional comparison with Adult Treatment Panel III criteria in nonobese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2008; 31:562–568.
63. Lurbe E, Torro I, Aguilar F, Alvarez J, Pascual JM & Redon J. Added impact of obesity and insulin resistance in nocturnal blood pressure elevation in children and adolescents. *Hypertension* 2008; 51:635–641
64. Landsberg L. Insulin resistance and hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension* 1999; 21:885-894.
65. Rosenfield RL. Clinical review: identifying children at risk for polycystic ovary syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92:787–796.
66. Arslanian SA, Lewy VD, Danadian K. Glucose intolerance in obese adolescents with polycystic ovary syndrome: roles of insulin resistance and beta-cell dysfunction and risk of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86(1):66-71.
67. Palmert MR, Gordon CM, Kartashov AI, Legro RS, Emans SJ, Dunaif A. Screening for abnormal glucose tolerance in adolescents with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(3):1017-23.
68. Al-Shawwa BA, Al-Huniti NH, DeMattia L & Gershan W. Asthma and insulin resistance in morbidly obese children and adolescents. *Journal of Asthma* 2007; 44: 469–473.
69. Borai A, Livingstone C, Ferns GA. The biochemical assessment of insulin resistance. *Annals of Clinical Biochemistry* 2007; 44:324-342.
70. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: a review. *World J Diabetes* 2010; 1(2):36-47.
71. Motagheti R, Gujral S, Sinha S, Sison C, Ten S & Maclaren NK. Insulin-like growth factor binding protein-1 to screen for insulin resistance in children. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2007; 9:43–51.
72. Marcovecchio ML, Mohn A, Chiarelli F. Obesity and insulin resistance in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 51(3):S149-50.
73. Barlow SE. Expert committee recommendations regarding the prevention, assessment, and treatment of child and adolescent overweight and obesity: summary report. *Pediatrics* 2007; 120:S164–S192.

74. Whitaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD & Dietz WH. Early adiposity rebound and the risk of adult obesity. *Pediatrics* 1998; 101:E5.
75. Davis MM, Gance-Cleveland B, Hassink S, Johnson R, Paradis G & Resnicow K. Recommendations for prevention of childhood obesity. *Pediatrics* 2007; 120 (Supplement 4):S229–S253.
76. Reinehr T, Kiess W, Kapellen T & Andler W. Insulin sensitivity among obese children and adolescents, according to degree of weight loss. *Pediatrics* 2004; 114:1569–1573.
77. Bell LM, Watts K, Siafarikas A, Thompson A, Ratnam N, Bulsara M, Finn J, O'Driscoll G, Green DJ, Jones TW & Davis EA. Exercise alone reduces insulin resistance in obese children independently of changes in body composition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2007; 92: 4230–4235.
78. Crocker MK, Yanovski JA. Pediatric obesity: etiology and treatment. *Pediatr Clin North Am*. 2011; 58(5):1217–40.
79. Fleischman A, Rhodes ET. Management of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes in children: consensus and controversy. *Diabetes metab Syndr Obes*. 2009; 2:185–202.
80. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M & Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2005; 293:2873–2883.
81. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *New England Journal of Medicine* 2004; 351:1106–1118.

ANEXOS

Normas de Publicação da Revista Saúde Infantil

1 // Indicações gerais

A Revista "Saúde Infantil" destina-se a todos os profissionais de saúde que tenham a seu cargo a prestação de cuidados básicos de saúde às crianças.

2 // Tipos de artigos

A Revista "Saúde Infantil" prevê a publicação de artigos de investigação original, casuísticas, casos clínicos e artigos de opinião. Os artigos a publicar, deverão debater problemas de interesse eminentemente prático, cujo objectivo seja a promoção da qualidade dos serviços a prestar. As opiniões expressas nos artigos são da completa e exclusiva responsabilidade dos autores.

3 // Submissão dos manuscritos

Os manuscritos devem ser submetidos ao Editor da "Saúde Infantil" através do e-mail saudeinfantil@asic.pt ou enviados por correio para **Revista Saúde Infantil - ASIC - Hospital Pediátrico, Av. Bissaya Barreto - 3000-076 Coimbra**. A carta de apresentação deve incluir: título do manuscrito, nome dos autores, especificação do tipo de artigo e declaração de transferência dos direitos de autor, assinada por todos: "Os autores abaixo assinados transferem os direitos de autor do manuscrito (título do artigo) para a Revista Saúde Infantil, na eventualidade deste ser publicado. Os abaixo assinados garantem que o artigo é original e não foi previamente publicado". Situações excepcionais de textos não originais poderão ser apreciadas. Os trabalhos propostos serão submetidos à Redacção da Revista, que poderá aceitá-los, solicitar correcções ou rejeitá-los.

4 // Formatação dos manuscritos

O manuscrito deve ser redigido em Português, Inglês, Francês ou Espanhol, em coluna única, a dois espaços, com letra de dimensão 11. Aconselha-se a utilização dos formatos de letra Times New Roman ou Arial. As quatro margens devem ser de 2,5 cm. Todas as páginas devem ser numeradas incluindo a página do título. Devem ser inseridas quebras de página entre cada secção do manuscrito. O número de autores deve ser restrito aos que verdadeiramente participaram na concepção, execução e escrita do manuscrito.

Secções do manuscrito

O manuscrito deve ser apresentado na seguinte ordem:

– Título (em Português ou outra língua e repetido em Inglês), autores, instituições, endereço para correspondência.

– Resumo e Palavras-chave (3 a 10) (em Português e Inglês - Keywords) de acordo com o MeSH (Medical Subject Heding) - <http://www.nlm.nih.gov/mesh>. O Resumo e o Abstract (tradução exacta, em inglês, do resumo) não devem exceder 300 palavras. Inclui introdução e objectivos do trabalho, material e métodos, resultados e principais conclusões. Nos casos clínicos e séries de casos, deve ser estruturado em introdução, relato do(s) caso(s), discussão (incluindo a conclusão); a conclusão deve destacar os aspectos que justificam a publicação do caso ou série de casos.

– Texto. Os artigos devem ser divididos em 4 secções:

- a) Introdução com definição / caracterização dos objectivos do trabalho.
- b) Material e Métodos (critérios de selecção dos casos, identificação das técnicas utilizadas).
- c) Resultados (apresentados na sequência lógica do texto, das figuras e dos quadros). Não usar ilustrações supérfluas ou repetir no texto dados dos quadros.
- d) Discussão e conclusões (implicações e limitações dos resultados, sua importância). As conclusões devem estar relacionadas com os objectivos enunciados inicialmente. Não deve repetir os resultados mas sim discutir os resultados.

– **Bibliografia.** Número de autores: até 6, todos; 7 ou mais autores, apenas os três primeiros, seguidos de et al.; as referências devem numeradas por ordem de entrada no texto e mencionadas da seguinte forma:

- Artigo de revista - Ex: Kusel MMH, Klerk NH, Holt PG, et al. Role of respiratory virus in acute and lower respiratory tract illness in the first year of life. *Ped Infect Dis J* 2006;25:680-6.
- Capítulo de livro - Ex: Cherry JD, Nieves DL. The Common Cold. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL. *Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2009;138-46.
- Livro - Nelson JD, Bradley JS. *Nelson's Pocket Book of Pediatric Antimicrobial Therapy*. 14th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Página web - Gostin LO. Drug use and HIV/AIDS (JAMA HIV/AIDS web site). June 1, 1996. Available at: <http://www.ama-assn.org/special/hiv/ethics>. Accessed June 26; 2004.
- Comunicações em congressos/jornadas - Harrigan PR, Don W, Weber AE, et al. Mutated RT and protease. (Abstract I - 115). In: 38th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, California, September 24 to 27, 1998. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1998.
- Abreviaturas de Revistas, consultar <http://home.ncicrf.gov/research/bja/>

5 // Legendas

As legendas devem ser explícitas, de forma a não haver necessidade de recorrer ao texto e devem ser colocadas da seguinte forma:

- Legendas dos quadros e das tabelas: são colocadas por cima do corpo da tabela ou quadro
- Legendas das figuras: são colocadas por baixo da respectiva imagem.

6 // Quadros e figuras

Cada Quadro ou Figura devem ser apresentados em páginas separadas, juntamente com os respectivos título e notas explicativas. As Figuras, incluindo gráficos, mapas, ilustrações, fotografias ou outros materiais, devem ser formatadas em computador ou digitalizadas. As ilustrações que incluam fotografias que permitam identificação de doentes, deverão ser acompanhadas pela autorização do doente, ou seu responsável legal, permitindo a sua publicação, devendo ter os olhos tapados ou desfocados digitalmente, de modo a impedir a sua identificação. Apenas serão publicadas citações, tabelas ou ilustrações cuja origem esteja sujeita a direitos de autor, com citação completa da fonte e/ou com autorização do detentor dos direitos de autor.